

Hospital Militar Central "Dr. Luís Díaz Soto", La Habana, Cuba

Eficacia y seguridad del uso de la Toxina botulínica ante otras alternativas medicamentosas en pacientes con distonías focales

Effectiveness and safety use of botulinum toxin compared to others medicinal alternatives in patients with focal dystonia

Yoany Mesa Barrera^I, Tania Elena Hernández Rodríguez^{II} y Yanneris Parada Barroso^{III}

^IEspecialista Primer Grado en Neurología. MSc. Investigación en Aterosclerosis. yoanymb@infomed.sld.cu

^{II}Especialista Primer Grado en Neurología. MSc Investigación en Aterosclerosis. telena@infomed.sld.cu

^{III}Especialista Primer Grado en Neurología y Primer Grado en Medicina General Integral. Instructor de la Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. yannerispb@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El tratamiento medicamentoso para las distonías focales está indicado inicialmente como terapéutica antes de la aplicación de la toxina botulínica (TxB), pero generalmente no responden satisfactoriamente a este tratamiento; siendo necesario llegar a esta última etapa con la aplicación de la toxina botulínica.

Objetivo: Determinar la eficacia y seguridad del uso de la toxina botulínica en pacientes con distonías focales que han recibido otras líneas de tratamiento.

Material y Métodos: Se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego sobre una cohorte de 35 pacientes con distonías, donde se administró la Toxina botulínica tipo A (Botox) en 19 pacientes y otros 16 continuaron con tratamiento medicamentoso durante 4 meses, tratadas anteriormente con otras variantes terapéuticas por más de 3 años, sin respuesta satisfactoria.

Resultados: hubo predominio en las mujeres para 74,3%; la distonía focal más

frecuente fue el blefaroespasma; la medicación más usada fueron las benzodiazepinas; existió una reducción significativa de las puntuaciones de las escalas transcurridos 3 meses; inicio de la acción a los 4 días de inyectada, pérdida del efecto a las 11 semanas; la impresión clínica respecto al tratamiento de los pacientes e investigadores fue de ligera a marcada mejoría; así como la evaluación de tolerabilidad como muy buena para 85%.

Conclusión: La efectividad de la aplicación de la toxina botulínica en la reducción de los espasmos involuntarios en pacientes con distonías es mayor que otras variantes terapéuticas medicamentosas, con buena seguridad y tolerabilidad, por lo que se confirma como tratamiento de primera línea en dichas entidades.

Palabras clave: Toxina botulínica, Distonía focal, Benzodiazepinas, eficacia, seguridad, espasmos involuntarios.

ABSTRACT

Introduction: medical treatment for focal dystonia is initially indicated as a treatment prior to application of botulinum toxin (BTx), but due to, generally does not respond satisfactorily to the treatment; it is necessary to reach this final stage with the application of botulinum toxin.

Objective: To determine the effectiveness and safety use of botulinum toxin in patients with focal dystonia who have received other treatment lines.

Material and Methods: A randomized, double-blind study in a 35 patient's cohort with dystonia, administering botulinum toxin type A (Botox) to 19 patients and the other 16 continued medical treatment for 4 months which previously were treated with other therapeutic alternatives for more than 3 years without a satisfactory response.

Results: There was a predominance in women with a 74.3%; the most common focal dystonia was blepharospasm; the drug more used were benzodiazepines; there was a significant reduction in scale scores after 3 months; the onset of action was 4 days after shot, loss of effect at 11 weeks; patients and researchers clinical impression; regarding the treatment, was of slight to marked improvement; as well as tolerability evaluation as very good for 85%.

Conclusion: The application effectiveness of botulinum toxin in reducing involuntary spasms in patients with dystonia is greater than other medicinal therapeutic alternatives with good safety and tolerability, which confirmed this treatment as a first-line treatment in these entities.

Keywords: Botulinum toxin, focal dystonia, Benzodiazepines, safety, effectiveness, involuntary spasms.

INTRODUCCIÓN

La distonía es un trastorno del movimiento presente en determinadas enfermedades neurológicas, ya sean como signos acompañantes o como entidad única, caracterizada por movimientos anormales involuntarios hipercinéticos de contracciones sostenidas del músculo, que causa torceduras y movimientos

repetitivos o posturas inapropiadas, intermitentes o de forma sostenida. En la mayoría de los pacientes la causa es inespecífica.¹

En Cuba hay un estimado de 3 740 afectados y de ellos 3 300 padecen distonía focal, a pesar de que los datos epidemiológicos son insuficientes para establecer una estimación sobre su prevalencia exacta. El blefaroespasma, distonía oromandibular, Síndrome de Meige, la distonía cervical y la distonía laríngea son las distonías focales más frecuentes.² Cuando la toxina botulínica (TxB) es inyectada en el músculo produce parálisis, al actuar a nivel del axón terminal presináptico causa disrupción del influjo del calcio iónico e impide la liberación de acetilcolina intravesicular, neurotransmisor que necesita el músculo para contraerse; el resultado es una denervación funcional de carácter transitorio que incluye parálisis y atrofia muscular, la debilidad muscular causada reduce el espasmo, pero no tanto como para causar parálisis.³ Su efecto no es permanente, siendo efectivo durante aproximadamente 3 meses, y requiere inyecciones frecuentes. Frente a diversos tratamientos utilizados como primera opción en épocas anteriores (fármacos o cirugía), terapia física (postura y prevenir contracturas) y más recientemente estimulación cerebral profunda;^{4,5} queda claro que el tratamiento de elección y más eficaz es la aplicación de la toxina botulínica.^{2,6}

OBJETIVO

Ante los limitados estudios afines en nuestro medio, se propone como objetivo determinar la eficacia y seguridad del tratamiento de la toxina botulínica en pacientes con distonías en sus diferentes variantes ante el uso previo de otras alternativas terapéuticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, a doble ciegas y de grupos paralelos sobre una cohorte de 35 pacientes donde se administró la Toxina Botulínica tipo A (Botox) en edades entre 38 y 66 años, con diagnóstico de distonías focales primarias (idiopáticas) durante 4 meses, procedentes de las consultas de Neurología del Hospital Militar Central Dr. "Luis Díaz Soto" de La Habana; tratados anteriormente con otras variantes medicamentosas por más de 3 años sin respuesta satisfactoria; en el período comprendido entre los meses de abril y agosto de 2015.

Fueron excluidos los pacientes con distonías multifocales, generalizadas y laríngea; esta última por no contar con el equipamiento adecuado para su aplicación. Todos los pacientes han sido sometidos a tratamiento medicamentoso vía oral, los que se asignaron de forma aleatoria a uno de los grupos de 19 pacientes a recibir la toxina botulínica y el otro, de 16 pacientes a mantener el tratamiento medicamentoso previo. Se dispuso de consultas opcionales solicitadas por los pacientes entre las dos visitas principales de seguimiento.

La efectividad del tratamiento fue registrada a los 2 meses después de la inyección y al tiempo de la evaluación final del estudio. El tiempo de la evaluación final se determinó por la recurrencia de los síntomas y la necesidad de repetir el tratamiento en aquellos pacientes que se les aplicó la TxB.

La medida primaria de eficacia se determinó desde el inicio de la investigación con la inyección inicial, hasta la consulta control transcurrido 8 semanas; mediante la puntuación de la Escala de graduación de Jankovic (JRS) (Anexo 1) para el blefaroespasma, distonía oromandibular y Síndrome de Meige; la Escala de Ashworth (Anexo 2) para la distonía del escribiente (grupos musculares involucrados, definida como ≥ 1 punto de mejoría-reducción) y la Escala Toronto Western de Clasificación de Tortícolis Espasmódica (TWSTRS) (Anexo 3) para la distonía cervical.

Las medidas secundarias de eficacia incluyeron la instalación del efecto terapéutico, la duración del efecto terapéutico (intervalo entre la inyección o evaluación inicial y la consulta final), la evaluación global al tratamiento de los pacientes e investigador y la evaluación global de tolerabilidad. La evaluación clínica de los eventos adversos (EA) se hizo por un período de 12-16 semanas posterior a la inyección inicial y en el caso de las otras variantes medicamentosas se realizó desde el inicio de la investigación.

La evaluación global de la respuesta al tratamiento (EGRT) fue evaluada separadamente por investigador y pacientes a las 8 semanas (9 puntos de la escala, en un rango desde +4 = deterioro extremo a -4 = remisión completa de los síntomas).

La evaluación global de tolerabilidad del tratamiento por parte de pacientes e investigadores hasta el tiempo de evaluación final, fue evaluada mediante una escala de 4 puntos que iba desde "deficiente" hasta "muy bueno".

La seguridad fue determinada a través de la monitorización de eventos adversos (EA), cambios en signos vitales, físicos y examen neurológico y mediante la evaluación global de tolerabilidad. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de investigación y ética de la institución, se cumplió con los parámetros establecidos en las normativas de Vancouver y el consentimiento informado fue obtenido por todos los pacientes que participaron en la investigación.

Los datos se conformaron en una base de datos Excel. Se realizó procedimiento descriptivo mediante medidas de tendencia central y porcentajes, los cambios en la puntuación de las escalas desde el inicio como medida primaria de eficacia fueron comparadas usando un análisis de covarianza (ANCOVA) y sus intervalos de confianza (IC) de 95% mediante el método de mínimos cuadrados. El análisis estadístico se realizó a través del programa estadístico SPSS V.18 para Windows.

RESULTADOS

Las características demográficas fueron similares en ambos grupos, para una media de edad de 51 años y el predominio de las mujeres de 74,3%, respecto a los hombres de 23,7%, caracterizó nuestro estudio. (Tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas de los dos grupos de tratamiento

Característica		Tratamiento Botox (n=19)		Tratamiento Med (n=16)	
		No.	%	No.	%
Sexo	Masculino	5	26.3	6	37.6
	Femenino	14	73.7	10	62.4
Edad (años)		Media 51,3 DS (6,32) Mediana 54		Media 49,5 DS (8,14) Mediana 53	

Las variantes medicamentosas en el grupo escogido son descritas en la Tabla 2. El grupo de medicamentos más usado fueron los siguientes: Las benzodiazepinas (clonazepán, diazepam, lorazepam) en 100% de los pacientes, seguido de los anticolinérgicos (trihexifenidilo-parkinsonil) en 75% y los menos habituales fueron los neurolepticos (haloperidol, pimozide, clorpromazina y alprazolán) en 12,5%, el antagonista dopaminérgico (tetrabenazina) no fue usado al estar ausente en nuestro medio. Similar tendencia se observó en los pacientes que se beneficiaron con el uso de la TxB.

Tabla 2. Tratamiento medicamentoso de las distonías

Medicamentos	No.	%
Anticolinérgicos	12	75.0
Levodopa/Carbidopa	7	43.8
Benzodiazepinas	16	100.0
Baclofeno	4	25.0
Neurolepticos	2	12.5

Los grupos de distonías más frecuentes distribuidos en los dos grupos de tratamiento fueron el hemiespasma facial, Síndrome de Meige, distonia cervical, distonía del escribiente y blefaroespasma, con predominio de este último para 40%. (Tabla 3).

Tabla 3. Tipos de distonías según grupo medicamentoso

Tipos de distonías	TxB	Med	%
Blefaroespasma	8	6	40
Hemiespasma facial	3	4	20
Síndrome de Meige	3	3	17,1
Distonía cervical	3	2	14,3
Distonía del escribiente	2	1	8,6
Total	19	16	100

La Eficacia clínica se midió a través de la variación en la puntuación de la Escala de graduación de Jankovic para el blefaroespasma, distonía oromandibular y Síndrome de Meige (Gráfico 1). La media del cambio en el total de la calificación de la escala luego de 3 meses fue de -0,95 para la TxB (Botox) con una reducción significativa desde el inicio y -3,1 para la medicación oral, sin cambios significativos. Por lo que se observó una mejoría en la intensidad y frecuencia de este grupo distónico después de la inyección.

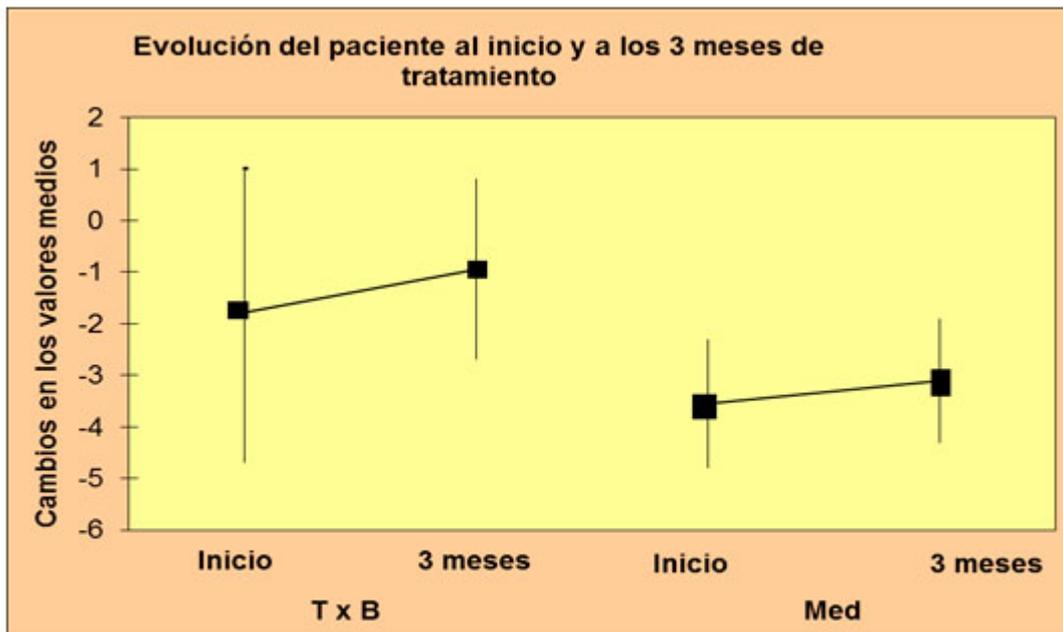


Gráfico 1. Cambios en la media a partir de la basal en la Escala de Evaluación de Jankovic (JRS) para la TxB y medicamentos

La puntuación de gravedad en la Escala Toronto Western de Clasificación de Tortícolis Espasmódica (TWSTRS), con máximo de 35 puntos, era de 18 puntos en ambos grupos al inicio del estudio, lo que corresponde a un grado moderado de daño distónico. A los 3 meses después de la inyección de la TxB, hubo reducción significativa en la puntuación de gravedad en la escala TWSTRS, con una mediana de -1.85 para la TxB y de -6 para los medicamentos, este ultimo sin variación evidente en comparación al inicio. (Gráfico 2).

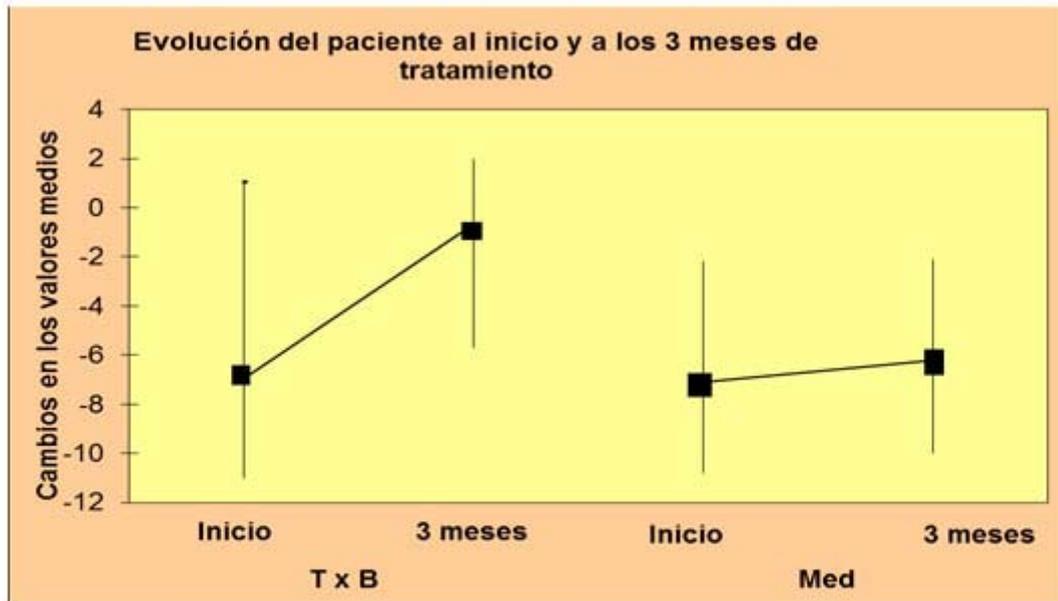


Gráfico 2. Cambios en la media respecto a la basal en puntuación de gravedad de la Escala de Clasificación de Tortícolis Espasmódica (TWSTRS) para la TxB y medicamentos

En la puntuación para la Escala de Ashworth para la determinación cuantitativa del tono muscular (≥ 1 de mejoría), se evidenció una mejoría considerable del tono muscular tras la aplicación de la TxB y bajo medicación, no sufrió cambios significativos. (Gráfico 3).

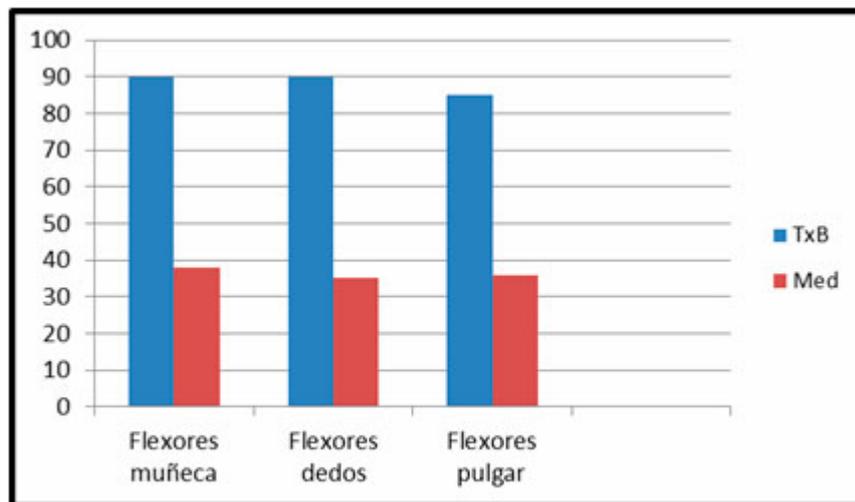


Gráfico 3. Tasas de respuesta (≥ 1 de mejoría en la escala de Ashworth) a las 8 semanas

El tiempo de inicio de acción, duración y pérdida del efecto se muestran en la Tabla 4. La media del inicio de acción fue de 4 días, el momento en el que comenzó a desaparecer el efecto fue un promedio de 11 semanas posterior a la inyección y la media de duración fue de 105 días (15 semanas) en el grupo de pacientes a los que se les aplicó la TxB.

Tabla 4. Variables temporales del efecto terapéutico

Variables	BOTOX	
Instalación de la acción (días)	n	19
	Media (DE)	5.5 (5.5)
	Mediana	4.0
Desaparición del efecto (semanas)	N	19
	Media (DE)	8.9 3.5
	Mediana	11.0
Duración del efecto (días)	N	19
	Media (DE)	91.2 20.8
	Mediana	105.0

La impresión clínica global se determinó mediante las evaluaciones globales de los pacientes e investigador respecto al tratamiento (EGRT) de -4 (deterioro extremo) a +4 (remisión completa de los síntomas) 8 y 16 semanas post-inyección, fueron muy positivas donde la mayoría de los pacientes e investigadores (91,6% y 94,7% respectivamente) apreciaron la evolución como ligera a muy marcada mejoría. De estos, ambos estimaron que 15% demostró una marcada mejoría a una remisión completa de los síntomas. Hubo una diferencia mínima en los resultados de pacientes e investigadores. (Gráfico 4).

Los efectos secundarios relacionados con la TxB fueron transitorios y de ligera intensidad; se reportaron en solo 2 de los 19 pacientes (0,4%). El efecto adverso observado fue solo alteraciones visuales (visión borrosa) pocos días después de la inyección, y hubo mejoría paulatina a los siguientes días. No hubo alteraciones en los signos vitales, exámenes físicos o neurológicos durante el tiempo evaluado.

La evaluación global de tolerabilidad del tratamiento por parte de pacientes e investigadores hasta el tiempo de evaluación final, fue evaluada como "muy buena" por parte de los pacientes e investigadores en más de 85% de los casos. (Gráfico 5).

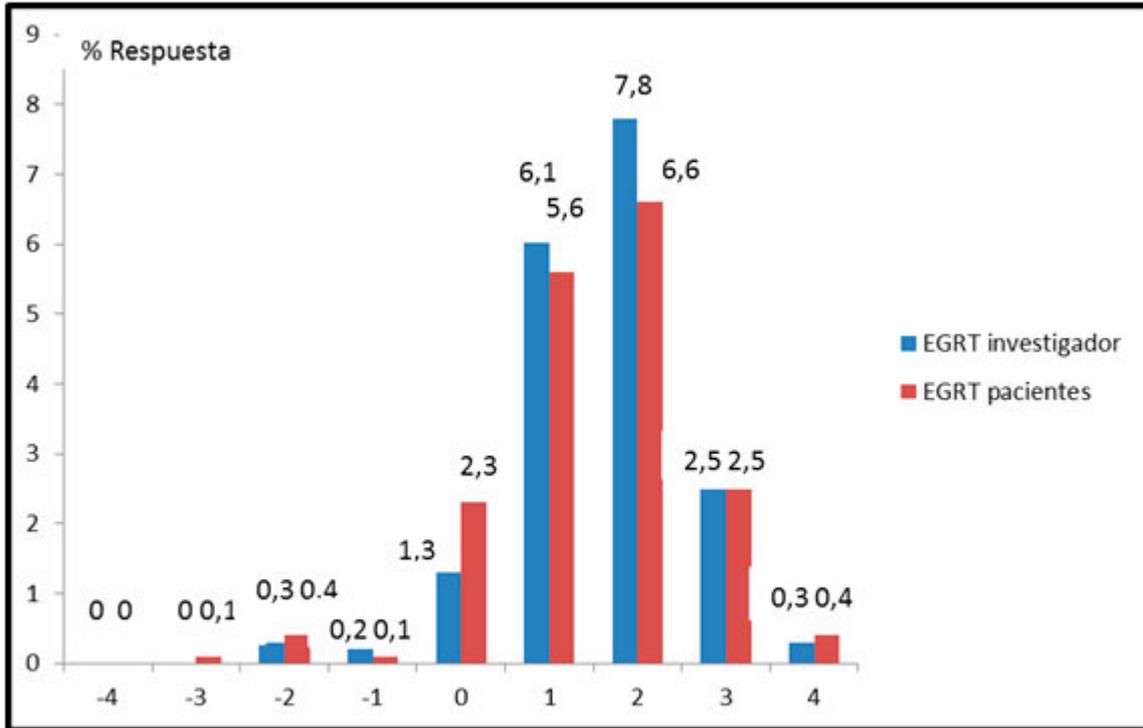


Gráfico 4. Evaluación Global de la Respuesta al tratamiento

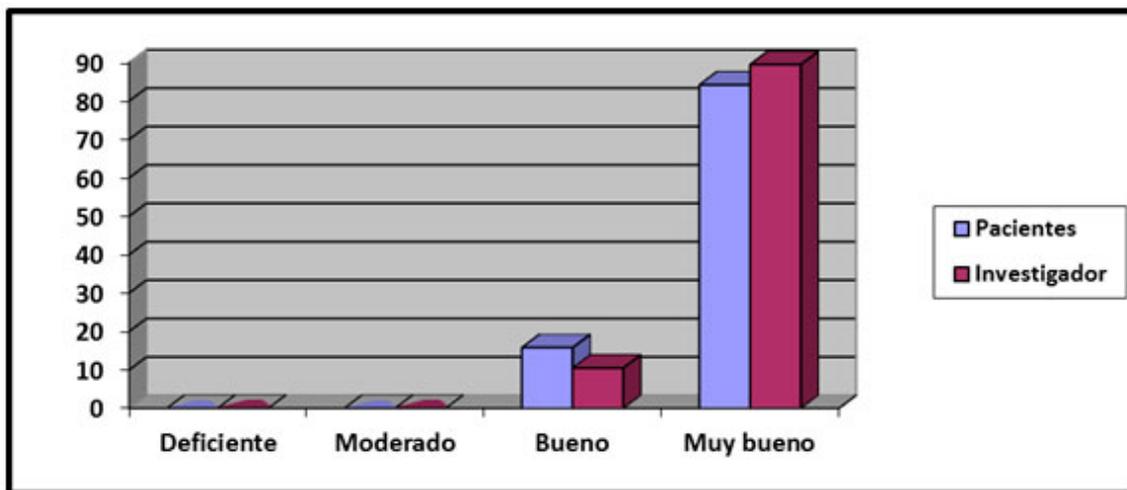


Gráfico 5. Evaluación global de tolerabilidad de pacientes e investigador

DISCUSIÓN

Las distonías focales generalmente son de inicio tardío, son más frecuente en personas mayores de 40 años, con incremento de su prevalencia conforme avanza la edad. Las mujeres desarrollan dicha entidad con más frecuencia que los hombres; en parte debido a su mayor expectativa de vida y asociación de enfermedades psiquiátricas (trastornos de ansiedad) y otras, que aumentan el riesgo de padecerlas.^{1,5-7} Este estudio coincide con los datos recogidos en la literatura.

La distonía resulta en la mayoría de sus variantes difícil de controlar a pesar del uso de variados medicamentos; constituye un problema adicional para aquellos pacientes que la padecen. Las benzodiacepinas y anticolinérgicos son los más usados y los de mayor efectividad de 35%, disminuyen con el tratamiento a mediano y largo plazos ante la respuesta farmacológica inconsistente:^{5,6,8} como se recoge en los antecedentes de nuestro estudio. Los estudios de *Bentivoglio, et al*, confirman que en las últimas tres décadas, las opciones terapéuticas han experimentado cambios con la introducción de la toxina botulínica, terapia física (postura y prevenir las contracturas) y más recientemente con la aplicación de la estimulación cerebral profunda; desplazan a la cirugía y las diferentes variantes medicamentosa a un segundo nivel.^{9,10}

La variedad de estudios realizados en los últimos 20 años confirman el beneficio del uso de la toxina botulínica en la espasticidad secundaria a parálisis cerebral infantil (PCI), traumatismos craneoencefálicos, ictus, lesiones medulares o Esclerosis múltiple (EM), representando a las distonías generalizadas y multifocales la mayoría de ellas,^{11,12-14} fueron excluidas del estudio; además de otras patologías neurológicas como el temblor craneal, las mioclonías focales, mioquímias, bruxismo, tics, migraña, fisura anal, incontinencia urinaria, trastornos secretorios y dolor miofacial temporomandibular.¹⁵⁻²⁰

La zona cráneo-cervical es la más involucrada en las distonías focales. La distonía cervical y el blefaroespaso son las más frecuentes, esta última usualmente se asocia a distonía oromandibular (Síndrome de Meige); también involucra al hemiespaso facial y la distonía laríngea. Varios estudios han confirmado una progresión somatotópica en menos de 10%.²¹⁻²⁴ Este resultado no difiere de la bibliografía al respecto, excepto en el bajo porcentaje de la distonía cervical, debido en parte por la pequeña serie obtenida y la distonía oromandibular transcurridos pocos meses involucraron otros grupos musculares y llegan a incluirse dentro del grupo del Síndrome de Meige.

Posterior a la administración de la TxB, los efectos pueden ser detectados entre 2-4 días. Su efecto máximo se alcanza alrededor de las 2 semanas, se mantienen durante aproximadamente 8-12 semanas, donde gradualmente se inactiva, y requieren su reactivación a los 3-6 meses (12-24 semanas); depende de ello la dosis aplicada, la calidad de la toxina botulínica y susceptibilidad inmunológica individual; estos datos han sido enriquecidos por los resultados de estudios de Jankovic y Naumann iniciados en 2000.^{12,25-27} No existió variación significativa en el comportamiento de la respuesta de la toxina en el estudio, siendo consistente con otros estudios clínicos.

Las evaluaciones globales respecto al tratamiento de los pacientes y el investigador tienen una base subjetiva individual, basada principalmente en el grado de remisión de los síntomas y mejoría del deterioro experimentado inicialmente a la inyección de la TxB. El nivel de satisfacción respecto a la mejoría de los síntomas en todos los estudios realizados desde la década de los 90 que evaluaron la eficacia de la toxina botulínica, fue superior a 70%. Dressler, *et al*, describieron que el blefaroespaso y la distonía oromandibular experimentaron una mejoría satisfactoria de 73% y la distonía cervical varió de 66-80% con significativa abolición del dolor del cuello y efectos colaterales leves e infrecuentes.^{5,21,28,29}

Las distonías segmentarias, generalizadas y multifocales requieren de elevadas dosis, así como la combinación de terapias alternativas como estimulación cerebral profunda y uso de baclofeno intratecal;^{9,15} este grupo fue excluido del estudio y el nivel de satisfacción respecto a la mejoría de los síntomas consideradas como muy satisfactoria y tratamiento muy bueno por parte de los pacientes e investigadores fue superior a 85%, resultados similares obtenidos en los estudios a fines.

La mayoría de los estudios en los que se han verificado la presencia de eventos adversos (EA) tras la administración de medicamentos para las distonías, han sido en el blefaroespasmó, distonía cervical y espasticidad del miembro superior posterior a una enfermedad cerebrovascular; donde se realizaron mediciones de seguridad con análisis de laboratorio, revisiones médicas y registros electrocardiográficos.^{8,14} Los efectos secundarios tras la administración de la toxina, independientemente del tipo, fueron transitorios, de leves a moderados en intensidad y sin diferencias clínicas significativa entre estos grupos de tratamiento.^{10,22} Los efectos adversos más frecuentes son ptosis palpebral, alteraciones visuales, dolor de espaldas, disfagia, dolores óseos, debilidad muscular y cefalea, con un bajo porcentaje de representatividad. No hubo alteraciones en los valores de laboratorio, signos vitales, exámenes físicos o neurológicos respecto al tiempo o entre los grupos de tratamiento; por lo que más de 96% de los investigadores calificaron la tolerabilidad como "muy buena" o "buena".^{12,25} Los efectos EA a largo plazo tras el tratamiento repetido de las inyecciones fueron espasticidad muscular, infección de vías respiratorias superiores, depresión, aumento de la gamaglutamil transferasa e hipertensión; aunque la mayor parte de los investigadores afirman que la mayoría de los efectos no tienen relación con la administración de la TxB.²⁷ Una limitante conocida del tratamiento con toxina botulínica, es el posible desarrollo de anticuerpos neutralizantes y la consecuente pérdida de eficacia durante el tratamiento a largo plazo, aunque la mayoría de los estudios han demostrado bajo potencial de formación de anticuerpos neutralizantes.^{23,24,26,27} Situación similar no experimentada en el estudio al no dársele seguimiento a largo plazo.

Se quiere declarar como *limitación* del estudio lo reducido de la muestra ya que estos pacientes previamente eran remitidos a otros centros que contaban con la disponibilidad del medicamento.

CONCLUSIONES

La efectividad de la aplicación de la toxina botulínica en la reducción de los espasmos involuntarios en los pacientes con distonías es mayor que otras variantes terapéuticas medicamentosas. Se reafirma su eficacia, seguridad y su uso como tratamiento de elección de primera línea en las distonías focales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, et al. European Federation of Neurological Science (EFNS) guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol*. 2011; 18(1):5-18.
2. Orsini M, Leite MA, Chung TM, Bocca W, de Souza JA, de Souza OG, et al. Botulinum Neurotoxin Type A in Neurology: Update. *Neurol Int*. 2015; 7(2):5886.
3. Mahrhold S, Rummel A, Bigalke H, Davletov B, Binz T. The synaptic vesicle protein 2C mediates the uptake of botulinum neurotoxin nerves A into phrenic. *FEBS Lett*. 2006; 580(8):2011-4.
4. Bakshi E, Hartstein ME. Compositional differences among commercially available botulinum toxin type A. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011; 22(5):407-12.
5. Dressler D. Botulinum toxin for treatment of dystonia. *European Journal of Neurology*. 2010; 17(Suppl): 88-96.

6. Hallett M, Albanese A, Dressler D, Segal KR, Simpson DM, Truong D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon*. 2013 Jun 1; 67:94-114.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) et al. Investigational heptavalent botulinum antitoxin (HBAT) to replace licensed botulinum antitoxin AB and investigational botulinum antitoxin E. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59(10):299.
8. Ravenni R, De Grandis D, Mazza A. Conversion ratio between Dysport and Botox in clinical practice: an overview of available evidence. *Neurol Sci*. 2013; 34(7):1043-8.
9. Ostrem JL, Marks WJ Jr, Volz MM, Heath SL, Starr PA. Pallidal deep brain stimulation in patients with cranial cervical dystonia (Meige syndrome). *Mov Disord*. 2007; 22(13):1885-91.
10. Bentivoglio AR, Del Grande A, Petracca M, Ialongo T, Ricciardi L. Clinical differences between botulinum neurotoxin type A and B. *Toxicon*. 2015; 107(Pt A):77-84.
11. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord*. 2013; 28(7):863-73.
12. Cesaretti C, Grippo A, Vettori A, Atzori T, Baldini C, Falsini C. Botulinum toxin for the upper limb after stroke: Comparison between incobotulinumtoxin A, botulinum toxin drug free of complexing proteins, and conventional botulinum toxin formulation. A preliminary study. *Clinical Neurophysiology*. 2013; 124(11):199-200.
13. Kwakkel G, Meskers CG. Botulinum toxin A for upper limb spasticity. *Lancet Neurol*. 2015; 14(10):969-71.
14. Gracies JM, Brashear A, Jech R, McAllister P, Banach M, Valkovic P, et al. International Abobotulinumtoxin A Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2015; 14(10):992-1001.
15. Barnes TG, Zafrani Z, Abdelrazeq AS. Fissurectomy Combined with High-Dose Botulinum Toxin Is a Safe and Effective Treatment for Chronic Anal Fissure and a Promising Alternative to Surgical Sphincterotomy. *Dis Colom Rectum*. 2015; 58(10):967-73.
16. MacLachlan LS, Rovner ES. New treatments for incontinence. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2015; 22(4):279-88.
17. Schaefer SM, Gottschalk CH, Jabbari B. Treatment of Chronic Migraine with Focus on Botulinum Neurotoxins. *Toxins Basel*. 2015; 7(7):2615-28.
18. Mor N, Tang C, Blitzer A. Temporomandibular Myofacial Pain Treated with Botulinum Toxin Injection. *Toxins Basel*. 2015; 7(8):2791-800.
19. Tinastepe N, Küçük BB, Oral K. Botulinum toxin for the treatment of bruxism. *Cranio*. 2015; 33(4):291-8.

20. Lakraj AA, Moghimi N, Jabbari B. Hyperhidrosis: anatomy, pathophysiology and treatment with emphasis on the role of botulinum toxins. *Toxins (Basel)*. 2013; 5(4):821-40.
21. Huang XF, Wang KY, Liang ZH, Du RR, Zhou LN. Clinical Analysis of Patients with Primary Blepharospasm: A Report of 100 Cases in China. *Eur Neurol*. 2015; 73(5-6):337-41.
22. Han Y, Stevens AL, Dashtipour K, Hauser RA, Mari Z. A mixed treatment comparison to compare the efficacy and safety of botulinum toxin treatments for cervical dystonia. *J Neurol*. 2016 Feb 25.
23. Blitzer A, Brin MF, Stewart CF. Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): a 12-year experience in more than 900 patients. *Laryngoscope*. 2015; 125(8):1751-7.
24. Sorgun MH, Yilmaz R, Akin YA, Mercan FN, Akbostanci MC. Botulinum toxin injections for the treatment of hemifacial spasm over 16 years. *J Clin Neurosci*. 2015; 22(8):1319-25.
25. Scaglione F. Conversion Ratio between Botox(®), Dysport(®), and Xeomin(®) in Clinical Practice. *Toxins (Basel)*. 2016; 8(3).
26. Kukreja R, Chang TW, Cai S, Lindo P, Riding S, Zhou Y, *et al*. Immunological characterization of the subunits of type A botulinum neurotoxin and different components of its associated proteins. *Toxicon*. 2009; 53(6):616-24.
27. Brin MF, Comella CL, Jankovic J, Lai F, Naumann M. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov Disord*. 2008; 23(10):1353-60.
28. Tomczak KK, Rosman NP. Torticollis. *J Child Neurol*. 2013; 28(3):365-78.
29. Camargo CH, Cattai L, Teive HA. Pain Relief in Cervical Dystonia with Botulinum Toxin Treatment. *Toxins Basel*. 2015; 7(6):2321-35.

Anexo 1. ESCALA DE GRADUACIÓN DE JANKOVIC (JRS)

Esta herramienta incluye 5 puntos (0 a 4) para intensidad y 5 puntos para frecuencia (Jankovic, 1982). La calificación general es la suma de ambas, con un máximo posible de 8 puntos.

JRS-Intensidad

0 Sin síntomas.

1 Aumento del parpadeo (aleteo palpebral) solo ante estímulos externos (por ejemplo, luz brillante, viento, lectura).

2 Parpadeo leve, cierre espontáneo (sin espasmos reales), claramente visible, a veces problemático pero sin deterioro funcional.

3 Moderado. Espasmos palpebrales claramente visibles; deterioro moderado.

4 Grave. Espasmos deteriorantes de los párpados, tal vez con involucramiento de otros músculos faciales.

JRS-Frecuencia

0 Sin síntomas.

1 Incremento leve en la frecuencia de parpadeo.

2 Parpadeo de los ojos con duración menor de un segundo en la frecuencia individual del parpadeo.

3 Espasmos palpebrales que duran más de un segundo; los ojos permanecen abiertos durante más de 50% del tiempo de vigilia.

4 Ceguera funcional debido al cierre sostenido de los ojos durante más de 50% del tiempo de vigilia.

Grado de deterioro

- Ninguno (0 puntos)
- Leve (1 punto)
- Moderado (2 puntos)
- Intenso (3 puntos)
- Actividad imposible a causa de la enfermedad (4 puntos)

Anexo 2. ESCALA DE ASHWORTH

Escala para la determinación cuantitativa el tono muscular (Ashworth, 1964) que mide la intensidad y la frecuencia de la resistencia a los movimientos pasivos. Las puntuaciones se obtienen durante la flexión de la muñeca, dedos y pulgar (en este orden).

0 Ningún incremento en el tono muscular.

1 Ligero incremento en el tono muscular, que produce una "resistencia" cuando la muñeca se mueve.

2 Aumento más marcado en el tono muscular, aunque el muñeca y el miembro se flexiona fácilmente.

3 Aumento considerable en el tono muscular, dificulta la ejecución de movimientos pasivos.

4 Muñeca y miembro rígido en flexión o extensión.

Anexo 3. ESCALA DE TORONTO WESTERN PARA LA CLASIFICACIÓN DE TORTÍCOLIS ESPASMÓDICA (TWSTRS): GRAVEDAD

La puntuación global de gravedad de la escala TWSTRS es la suma de las subpuntuaciones de la A a la F (Cosnky, 1990); se puede obtener una puntuación máxima de 35.

A. Excursión máxima (evaluación del rango de movimiento de la cabeza)

- Rotación (a la izquierda o a la derecha): escala de 5 puntos (0=ninguna, 4=intensa).
- Laterocolis (excluida la elevación del hombro): escala de 4 puntos (0=ninguna, 3=intensa).
- Anterocolis/retrocolis: escala de 4 puntos (0=ninguna, 3=intensa).
- Desplazamiento lateral (a la izquierda o a la derecha): ausente (0), presente (1).
- Desplazamiento sagital (hacia adelante o hacia atrás): ausente (0), presente (1).

B. Duración (ponderada +2)

Estimación de la duración de los síntomas de distonía (desviación de la cabeza) como porcentaje: escala de 6 puntos, de 0 (ninguna) a 5 (desviación constante, >75% del tiempo).

C. Efecto de los "gestos antagonistas"

Evaluación de la mejoría que producen los "gestos antagonistas": escala de 3 puntos, de 0 (alivio completo) a 2 (poco beneficio o ningún beneficio).

D. Elevación del hombro o desplazamiento anterior

Elevación del grado de movimiento asociado del hombro: escala de 4 puntos, de 0 (ausente) a 3 (intenso y constante).

E. Rango de movimiento (sin trucos sensoriales)

Evaluación de la flexibilidad de los movimientos de la cabeza en dirección opuesta a la de la distonía: escala de 5 puntos, de 0 (capacidad para mover la cabeza a la posición en el extremo opuesto) a 4 (escasa capacidad para mover la cabeza más allá de la postura anormal).

F. Tiempo (sin "gestos antagonistas")

Medición del tiempo durante el cual el paciente es capaz de mantener la cabeza en posición neutral: escala de 5 puntos, de 0 (>60 segundos) a 4 (<15 segundos).

Recibido: 30 de marzo de 2016.

Aprobado: 4 de mayo de 2016.